

**Die Einwirkung des Methysergid
(1-Methyl-d-lysergsäure-butanolamid)
auf die Hyaluronidase-Aktivität im
Spreading-Test bei der Ratte**

Udo Heinrich

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Die Einwirkung des Methysergid
(1-Methyl-d-lysergsäure-butanolamid)
auf die Hyaluronidase-Aktivität im
Spreading-Test bei der Ratte**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Udo Heinrich

aus
Chemnitz

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 1.12.1964



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Problematik	5
Pharmakologie des Methysergid	6
Eigene Versuche	9
Methodik und Versuchsanordnung	9
Versuchsreihen	10
Mathematisch-statistische Methodik	15
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse	16
Diskussion	20
Zusammenfassung	22
Literaturhinweise	23

PROBLEMATIK

In früheren Untersuchungen haben MATHIES und Mitarbeiter (1-11) den Einfluß verschiedener antirheumatisch wirksamer Substanzen auf die Hyaluronidase-Aktivität geprüft. So wurden Salicylate (1-3), Phenylbutazon (3-5), im Moor wirksame Stoffe (3, 6-9), Schwefelbäder (10) und Nebennierenrinden-Steroide (3, 11) in ihrer Einwirkung auf die durch Hyaluronidase gesteigerte Farbstoffausbreitung im Spreadingtest bei weißen Ratten untersucht.

Die Versuchsergebnisse zeigten in allen Fällen einen hemmenden Einfluß auf die Hyaluronidase-Aktivität, was den Resultaten von DOMENJOZ (12), welcher mit dem Hyaluronidase-Ödem an der Rattenpfote arbeitete, entspricht. DOMENJOZ (12) hatte unter anderem Cortison, Salicylate und Phenylbutazon in seine Untersuchungen einbezogen.

Weitere Untersuchungen hatten zum Ziel, einen Einblick in die Wirkungsweise dieser hyaluronidase-hemmenden Substanzen zu gewinnen. Es zeigte sich hierbei, daß vermutlich eine nebennierenmarks-aktivierende Wirkung vorliegt, wobei durch das Absinken des nach vorhergehender Katecholamin-Ausschüttung zunächst erhöhten Katecholamin-Blutspiegels die hyaluronidase-hemmende Wirkung zustande zu kommen scheint.

In jüngster Zeit wird vermutet, daß Serotonin (5-Hydroxytryptamin)-Antagonisten möglicherweise antirheumatische Effekte aufweisen (13-15). Es ist bis heute nicht bekannt, wie diese Wirkung zustande kommt. Deshalb war zu überprüfen, in wie weit ein Serotonin-Antagonist die Hyaluronidase-Aktivität zu hemmen vermag, oder einem Serotonin-Antagonisten eine permeabilitätshemmende Wirkung eigen ist, die nicht allein auf einem hyaluronidase-hemmenden Effekt beruht.

Außerdem bleibt dahingestellt, welche Rolle der hyaluronidase-hemmende Effekt klinisch antirheumatisch wirkender Substanzen für die therapeutische Wirkung spielt. Es gilt jedoch als sicher, daß die hyaluronidase-hemmende Wirkung eine nicht unerhebliche, auf keinen Fall aber die alleinige Rolle spielt.

Es ist schwer, im Experiment antirheumatische Wirkungen zu erfassen. Die Untersuchungen über den Einfluß der einzelnen Substanzen auf die Hyaluronidase-Aktivität erlauben es jedoch, einen dieser möglichen Effekte zu erfassen.

Es sollte daher der Einfluß des Methysergid auf die durch Hyaluronidase gesteigerte Farbstoffausbreitung im Spreading-Test an weißen männlichen Ratten geprüft werden.

PHARMAKOLOGIE DES METHYSERGID.

Es handelt sich bei der zu untersuchenden Substanz um ein Derivat der Mutterkornalkaloide. Durch Methylierung des Stickstoffs in Stellung 1 des Lyserggerüsts wurden jedoch alle charakteristischen pharmakodynamischen Eigenschaften der Grundsubstanz deutlich abgeschwächt oder aufgehoben -mit Ausnahme des Serotonin-Antagonismus, der dadurch verstärkt wurde (16). Möglicherweise beruht dieser Effekt von Lysergsäure-Derivaten auf der Anwesenheit einer Indol- bzw. Tryptaminstruktur im Lyserggerüst, die auch dem Serotonin eigen ist.

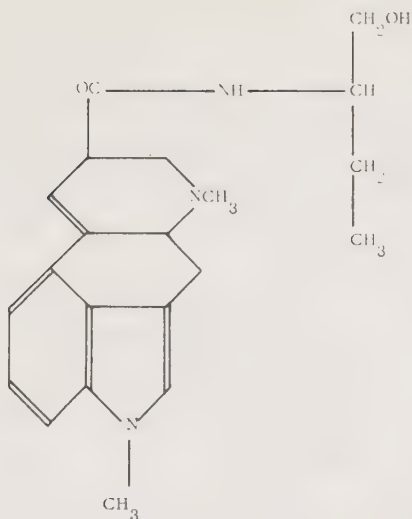


ABBILDUNG 1

Strukturformel des 1-Methyl-d-lysergsäurebutanolamid (Methysergid)

Die uterotone Wirkung als Haupteigenschaft der Muttersubstanz ist 16-30 mal reduziert (16). In hohen Dosen tritt sogar ein hemmender Effekt auf die kontrahierende Wirkung des Methergin am Kaninchenuterus in situ ein. Auch beim Menschen konnte unter der Geburt und am postpartalen Uterus eine ähnliche Relation festgestellt werden. Methysergid wirkte hier 8-32 mal schwächer uteroton als Methergin (16).

Eine vasokonstriktorische Wirkung wurde praktisch nicht festgestellt, eher fand sich eine progressive Blutdrucksenkung (16). Herzfrequenz und Atmung werden nicht signifikant beeinflusst (16).

Die zentralbedingte Hemmung der propriozeptiven Kreislaufreflexe als typisch für die Mutterkornalkaloide ist zwar noch vorhanden, jedoch 10 mal schwächer als bei Ergotamin (16). Eine adrenolyti-

sche Wirkung wurde nicht gefunden (16).

Eine Interferenz mit der Wirkung von Histamin und Acetylcholin besteht nicht (16).

Eine antikonvulsive Wirkung konnte im Elektro-Krampfversuch bei der curarisierten Katze mit 5 mg/kg Methysergid i.v. festgestellt werden. Die zentral krampferzeugende Wirkung des Nikotins bei der Maus wird nur leicht gehemmt (16).

Die allgemeine Toxizität des Pharmakons ist gegenüber seiner nicht methylierten Muttersubstanz bedeutend vermindert. Die akute LD 50 von Methysergid bei der Maus beträgt i.v. appliziert 185, oral 581 mg/kg, beim Kaninchen bei intravenöser Applikation 28, bei der Ratte i.v. 125, oral 210 mg/kg Körpergewicht.

Der Serotoninantagonismus wurde in verschiedenen Versuchsanordnungen festgestellt.

Am isolierten Rattenuterus war 1,21 µg/l Methysergid zur 50%igen Reduktion einer durch 80 µg/l Serotonin ausgelösten Kontraktion fähig (16).

Am Modell der Hemmung des Serotoninödems der Rattenpfote konnte gezeigt werden, daß es sich dabei um einen spezifischen Anti-Serotonin-Effekt handelt, da vergleichsweise das Formalin-ödem erst durch die 1000fache Dosis leicht gehemmt wurde (17).

10 µg/kg Methysergid i.v. hemmten die Blutdruckerhöhung beim Hunde nach 30 µg/kg Serotonin i.v., vollständig (11).

Methysergin hemmt die durch Serotonin bedingte Potenzierung der Barbituratnarkose. Es handelt sich dabei aber nicht um einen generell narkosehemmenden Effekt, da beispielsweise eine durch Chlorpromazin potenzierte Narkose keine Abschwächung erfährt (16).

Im Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading am Rattenbauch heben $10\mu\text{g/kg}$ Methysergin subcutan appliziert 20 min vor 20 mg/kg Serotonin intraperitoneal appliziert dessen Wirkung auf (19). Unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes sieht der hemmende Effekt des Methysergid gegenüber dem Serotonin so aus, daß 1 Molekül Methysergin den Effekt von 40 Molekülen Serotonin zu 50 % aufzuheben imstande ist (17).

EIGENE VERSUCHE

METHODIK UND VERSUCHSANORDNUNG

Für die folgenden Versuche wurden männliche weiße Ratten mit einem Gewicht von 180-220 g verwendet. Die Versuche wurden in Evipannarkose (30 mg Evipan-Na / 100 g Tier s.c.) durchgeführt, wobei nach WILHELMi kein störender Einfluß auf die Hyaluronidase-Aktivität durch Barbiturate zu erwarten ist (20).

Zur Ermittlung der Beeinflussung der Hyaluronidase-Aktivität wurde der Farbstoff-Spreadingtest angewandt. Die Ausbreitung des Farbstoffes einer Farbstoff- bzw. einer Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel wurde vor und zu bestimmten Zeiten nach Applikation der Prüfsubstanz gemessen.

Zuerst wurde die Bauchhaut der Ratten mit Pilca säuberlich enthaart. Dann wurde je eine streng intracutane Quaddel von 0,1 ccm einer 0,06 %igen Evans-blue-Lösung und eine Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Letztere enthielt in 2 ccm obiger Endverdünnung 150 I.E. Hyaluronidase (Kinetin). Die zur Quaddel benötigte Menge von 0,1 ccm enthielt also 7,5 I.E. Hyaluronidase.

Ausgewertet wurde die Ausbreitung der Farbstoff-Flecken 10 min nach der Farbstoffinjektion. Man übertrug dazu die äußersten

Konturen der Farbflecken auf Zelluloidstreifen und maß die Flächeninhalte planimetrisch aus.

Jede Versuchsreihe bestand aus 6 männlichen weißen Ratten. Die Versuche wurden als "lateinische Quadrate" geplant, wodurch sichergestellt war, daß sich die Lokalisation der Quaddeln von Tier zu Tier und von Versuch zu Versuch stets änderte.

Nach den beiden Kontrollquaddeln wurden weitere Quaddelpaare mit obigen Lösungen zu verschiedenen Zeiten nach Injektion der Prüfsubstanz gesetzt. Auch hier erfolgte 10 min nach Quaddelsetzung die Ablesung.

VERSUCHSREIHEN

I. Versuchsreihe

Der Versuch begann mit der intracutanen Setzung einer Farbstoff- und einer Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel als Kontrollwerte.

Nach 10 min wurde die Ausbreitung gemessen. Sodann erfolgte die Injektion von $10\text{ }\mu\text{g}$ Methysergid/kg Tier s.c. und nach 5 und 20 min Setzung von Quaddelpaaren und ihre Ablesung nach wiederum 10 min.

Die Einzelwerte sind aus Tabelle 1a ersichtlich.

II. Versuchsreihe

Die Methodik ist die gleiche wie bei Versuchsreihe I.

Nach den Kontrollquaddeln wurden weitere Quaddelpaare 10 und 30 min nach $10\text{ }\mu\text{g}$ Methysergid/kg Tier gesetzt.

Die Einzelwerte sind aus Tabelle 2a ersichtlich.

III. Versuchsreihe

Setzung der Kontrollquaddeln wie bei Versuchsreihe I.

Weitere Quaddelpaare wurden 50 und 80 min nach $10\text{ }\mu\text{g}$ Methysergid

kg Tier gesetzt.

Die Einzelwerte sind aus Tabelle 3 a ersichtlich.

IV. Versuchsreihe

Nach den Kontrollquaddeln wurden weitere Quaddelpaare 120 und 150 min nach 10 μ g Methysergid/kg Tier gesetzt.

Die Einzelwerte sind aus Tabelle 4 a ersichtlich.

Die Tabellen 1 b - 4 b stellen die in der jeweiligen Versuchsreihe verwendeten lateinischen Quadrate dar.

	Farbst. - Quaddel (FQ)	Farbst. - Hyal. - Quaddel (FHQ)	Farbst. - Quaddel (FQ)	Farbst. - Hyal. - Quaddel (FHQ)	Farbst. - Quaddel (FQ)	Farbst. - Hyal. - Quaddel (FHQ)
	vor		5 min nach		20 min nach	
	10 µg Methysergid/kg Tier s.c.					
	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	110	180	100	150	90	130
2	115	180	100	160	90	140
3	110	170	100	160	100	140
4	110	170	100	150	90	140
5	105	180	100	160	90	140
6	110	170	100	150	90	140
$\bar{x}$	110	175	100	155	92	138

TABELLE 1 a

Tiere					
1	2	3	4	5	6
1 FHQ ₂₀	FQ ₂₀	FHQ ₅	FQ _v	FHQ _v	FQ ₅
2 FQ ₅	FHQ ₂₀	FQ ₂₀	FHQ ₅	FQ _v	FHQ _v
3 FHQ _v	FQ ₅	FHQ ₂₀	FQ ₂₀	FHQ ₅	FQ _v
4 FQ _v	FHQ _v	FQ ₅	FHQ ₂₀	FQ ₂₀	FHQ ₅
5 FHQ ₅	FQ _v	FHQ _v	FQ ₅	FHQ ₂₀	FQ ₂₀
6 FQ ₂₀	FHQ ₅	FQ _v	FHQ _v	FQ ₅	FHQ ₂₀

TABELLE 1 b

	FQ vor	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
	10 μ g Methysergid / kg Tier s.c.		10 min nach		30 min nach	
	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	115	190	110	170	90	135
2	115	180	110	170	90	140
3	120	180	110	160	90	150
4	110	180	105	170	100	140
5	120	180	110	160	100	150
6	120	180	110	160	100	150
$\bar{x}$	117	183	109	165	95	144

TABELLE 2 a

	1	2	3	4	5	6
1	FHQ ₃₀	FQ _v	FQ ₃₀	FHQ ₁₀	FHQ _v	FQ ₁₀
2	FQ ₁₀	FHQ ₃₀	FQ _v	FQ ₃₀	FHQ ₁₀	FHQ _v
3	FHQ _v	FQ ₁₀	FHQ ₃₀	FQ _v	FQ ₃₀	FHQ ₁₀
4	FHQ ₁₀	FHQ _v	FQ ₁₀	FHQ ₃₀	FQ _v	FQ ₃₀
5	FQ ₃₀	FHQ ₁₀	FHQ _v	FQ ₁₀	FHQ ₃₀	FQ _v
6	FQ _v	FQ ₃₀	FHQ ₁₀	FHQ _v	FQ ₁₀	FHQ ₃₀

TABELLE 2 b

	FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
	vor		50 min nach		80 min nach	
	10 µg Methysergid / kg Tier s.c.					
	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	110	170	100	160	110	150
2	120	175	110	160	120	155
3	120	175	110	165	120	160
4	120	180	110	170	115	170
5	120	180	110	175	120	170
6	115	170	120	170	110	170
$\bar{x}$	117	175	110	167	116	163

TABELLE 3 a

	1	2	3	4	5	6
1	FQ ₅₀	FQ _v	FHQ ₅₀	FQ ₈₀	FHQ _v	FHQ ₈₀
2	FHQ ₈₀	FQ ₅₀	FQ _v	FHQ ₅₀	FQ ₈₀	FHQ _v
3	FHQ _v	FHQ ₈₀	FQ ₅₀	FQ _v	FHQ ₅₀	FQ ₈₀
4	FQ ₈₀	FHQ _v	FHQ ₈₀	FQ ₅₀	FQ _v	FHQ ₅₀
5	FHQ ₅₀	FQ ₈₀	FHQ _v	FHQ ₈₀	FQ ₅₀	FQ _v
6	FQ _v	FHQ ₅₀	FQ ₈₀	FHQ _v	FHQ ₈₀	FQ ₅₀

TABELLE 3 b

	FQ	FHQ	FQ	FHQ	FQ	FHQ
	vor		120 min nach		150 min nach	
	10 µg Methysergid / kg Tier s.c.					
	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	110	175	120	170	110	160
2	100	170	105	150	115	150
3	110	170	120	150	120	150
4	105	170	105	150	120	155
5	110	180	115	160	120	160
6	110	180	120	170	110	175
$\bar{x}$	107	174	114	158	116	158

TABELLE 4a

1	FQ _v	FHQ ₁₅₀	FQ ₁₅₀	FHQ ₁₂₀	FQ ₁₂₀	FHQ _v
2	FHQ _v	FQ _v	FHQ ₁₅₀	FQ ₁₅₀	FHQ ₁₂₀	FQ ₁₂₀
3	FQ ₁₂₀	FHQ _v	FQ _v	FHQ ₁₅₀	FQ ₁₅₀	FHQ ₁₂₀
4	FHQ ₁₂₀	FQ ₁₂₀	FHQ _v	FQ _v	FHQ ₁₅₀	FQ ₁₅₀
5	FQ ₁₅₀	FHQ ₁₂₀	FQ ₁₂₀	FHQ _v	FQ _v	FHQ ₁₅₀
6	FHQ ₁₅₀	FQ ₁₅₀	FHQ ₁₂₀	FQ ₁₂₀	FHQ _v	FQ _v

TABELLE 4b

MATHEMATISCH-STATISTISCHE METHODIK

Die vorliegenden Messreihen werden zunächst durch die statistischen Maßzahlen $\bar{x}$ und mittlere quadratische Abweichung (m. q. A.) $s_{\bar{x}}$ beschrieben. Für die Prüfung von Unterschieden sind die Einflüsse versuchsbedingter Variabilitäten zu berücksichtigen. In einer zweifachen Varianzanalyse läßt sich die Gesamtvarianz nach drei Komponenten hin trennen und damit unter Berücksichtigung des Einflusses der Variabilität zwischen den Tieren und der Komponente zwischen den Stufen eine Restvarianz finden, die als methodische Variabilität bezeichnet werden kann. Aus ihrem Verhältnis zur Komponente zwischen den Beobachtungsstufen ist mittels des Quotiententests (F_{emp}) nach Fisher auf tatsächlich bestehende Unterschiede zwischen den Beobachtungen verschiedener Zeiten zu schließen, soweit die zugelassene Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung nicht überschritten wird.

Als Ergebnisse der mathematisch-statistischen Analyse sind die Freiheitsgrade FG der Varianzkomponente, Summenabstandsquadrate SAQ und mittlere Abstandsquadrate MAQ, die Varianzquotienten F_{emp} zwischen jeweiliger Komponente und Restvarianz, sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben, die ein Maß der Sicherheit für die getroffene Entscheidung (Differenz der Mittelwerte $\bar{x}_d > 0$) darstellt.

Hemmung, bzw. Ausbreitung der Quaddeln in % beziehen sich auf die beobachteten zugehörigen Kontrollwerte (100 %).

STATISTISCHE AUSWERTUNG DER VERSUCHS- ERGEBNISSE

TABELLE 5

Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen, beschrieben durch Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlere quadratische Abweichungen (m. q. A.)

Versuchs- reihe	n	Zeit	Farbstoff-Quaddeln				Farbstoff-Hyal.-Quaddeln			
			Mittel	m. q. A.	Ausbreitg.		Mittel	m. q. A.	Ausbreitg.	
			$\frac{+s}{-x}$		bzw. Hemmung		$\frac{+s}{-x}$		bzw. Hemmung	
					$\pm$ mm ²	$\pm$ %			$\pm$ mm ²	$\pm$ %
I	6	K	110	1,3	-	-	175	2,2	-	-
	"	5'	100	0,0	-10	-9	155	2,2	-20	-11
	"	20'	92	1,7	-18	-16	138	1,7	-37	-21
II	6	K	117	1,7	-	-	183	2,1	-	-
	"	10'	109	0,8	-8	-7	165	2,2	-18	-10
	"	30'	95	2,2	-22	-19	144	2,7	-39	-21
III	6	K	117	1,7	-	-	175	1,8	-	-
	"	50'	110	2,6	-7	-6	167	2,5	-8	-4
	"	80'	116	2,0	-1	-1	163	3,6	-12	-7
IV	6	K	107	1,7	-	-	174	2,0	-	-
	"	120'	114	3,0	+7	+6	158	4,0	-16	-9
	"	150'	116	2,0	+9	+8	158	3,8	-16	-9

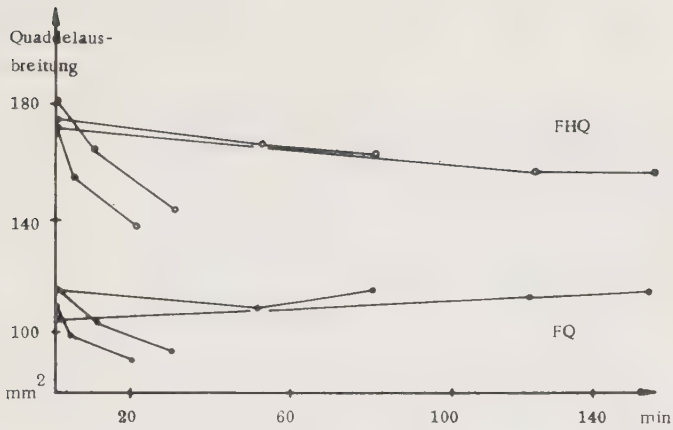


ABBILDUNG 2

Mittelwerte $\bar{x}$ für Farbstoff- und Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln zum Kontrollzeitpunkt K und bei Beobachtungszeiten von 5 - 150 min nach Injektion von Methysergid.

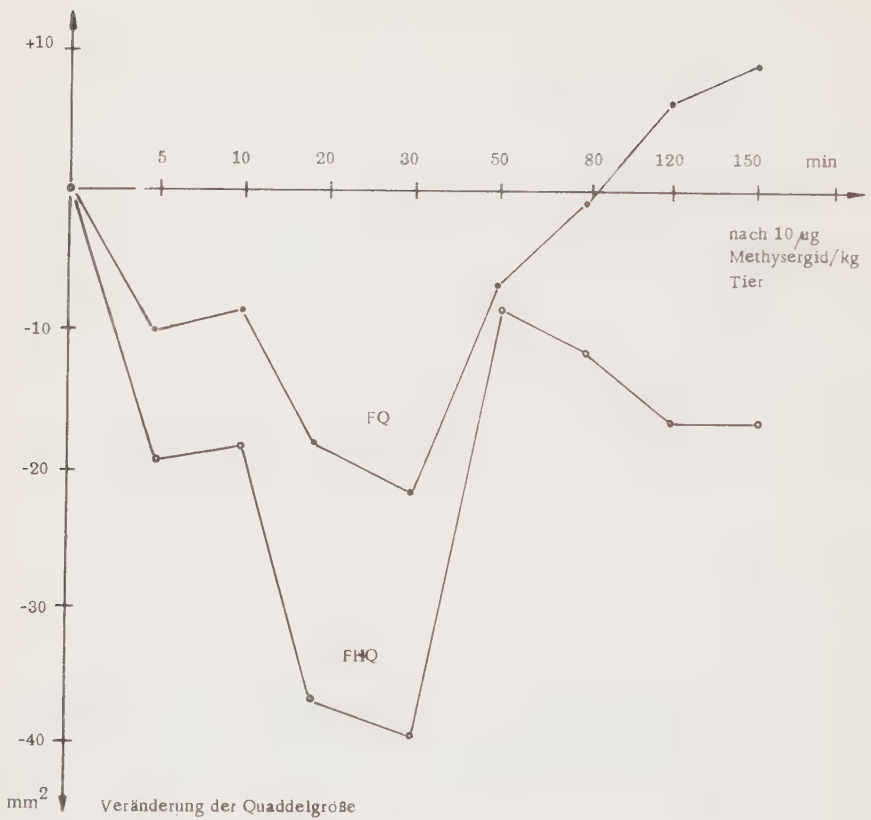


ABBILDUNG 3

Veränderung der Quaddelgröße zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion von Methysergid, bezogen auf die dazugehörigen Kontrollquaddeln.

TABELLE 6
Varianzanalyse

Beobachtungs- zeiten in min	Varianz- komponente	FG	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
FARBSTOFFQUADDEL						
K-5' -20'	gesamt	17	1145	-	-	-
	zw. Tieren	2	45	9,0	1,01	>0,05
	zw. Stufen	5	1011	505,5	56,79	<0,001
	Rest	10	89	8,9	-	-
K-10' -30'	gesamt	17	1707	-	-	-
	zw. Tieren	2	90	18,0	1,09	>0,05
	zw. Stufen	5	1452	726,0	44,00	<0,001
	Rest	10	165	16,5	-	-
K-50' -80'	gesamt	17	595	-	-	-
	zw. Tieren	2	228	45,6	2,51	>0,05
	zw. Stufen	5	186	93,0	5,13	<0,05
	Rest	10	181	18,1	-	-
K-120' -150'	gesamt	17	713	-	-	-
	zw. Tieren	2	196	39,2	1,38	>0,05
	zw. Stufen	5	233	116,5	4,10	=0,05
	Rest	10	284	28,4	-	-
FARBSTOFFHYALURONIDASE-QUADDEL						
K-5' -20'	gesamt	17	4428	-	-	-
	zw. Tieren	2	161	32,2	1,44	>0,05
	zw. Stufen	5	4044	2022,0	90,67	<0,001
	Rest	10	223	22,3	-	-
K-10' -30'	gesamt	17	5113	-	-	-
	zw. Tieren	2	29	5,8	0,12	>0,05
	zw. Stufen	5	4608	2304,0	48,40	<0,001
	Rest	10	476	47,6	-	-
K-50' -80'	gesamt	17	1157	-	-	-
	zw. Tieren	2	650	130,0	61,90	<0,001
	zw. Stufen	5	486	243,0	115,71	<0,001
	Rest	10	21	2,1	-	-
K-120' -150'	gesamt	17	2041	-	-	-
	zw. Tieren	2	857	171,4	9,46	<0,01
	zw. Stufen	5	1003	501,5	27,70	<0,001
	Rest	10	181	18,1	-	-

Farbstoff- wie Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln lassen nach mathematisch-statistischer Analyse der Varianzen zwischen den Versuchstieren und zwischen den Stufen nach Injektion von Methysergid mit Sicherheit auf eine Hemmung schließen; diese tritt bei den Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln gegenüber den Kontrollquaddeln mit mittleren 21 % sicher stärker ein als bei den bloßen Farbstoffquaddeln mit mittleren 18 % ($p = 0,001$). (Der Nachweis dafür wurde anhand der absoluten Planimeterwerte geführt.) Die maximale Hemmung ist nach vorliegenden Versuchen 30 min nach Injektion zu beobachten.

DISKUSSION

Die Versuchsergebnisse und deren statistische Auswertung ergeben eine deutliche Hemmung sowohl der Farbstoff- als auch der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln nach subcutaner Gabe von Methysergid mit einem Maximum bei 30 min post applic. Die flächenmäßige Verkleinerung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeln ist mit maximal - 39 mm² stärker als die der Farbstoffquaddeln mit - 22 mm². Die prozentuellen Werte betragen 21 % für die Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel, 18 % für die reine Farbstoffquaddel.

Es ist primär nicht zu erwarten, daß sich ein in seinem Anfangswert größerer Farbfleck flächenmäßig in gleichem Ausmaß verändert wie ein Farbfleck mit kleinerem Ausgangswert. Die Vergleiche der prozentuellen Ergebnisse zeigen eine statistisch gesicherte um 3 % stärkere Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel, die jedoch nach Erfahrung mit der angewandten Methodik vernachlässigt werden kann. Im Vordergrund steht wohl ein hyaluronidase-unabhängiger Effekt.

Sicher aber übersteigt eine Hemmung der Farbstoffquaddel mit 22 mm^2 wesentlich die übliche Fehlerbreite. Auch ist dieser Wert statistisch gesichert.

Auffallend ist der etwa gleichsinnige Kurvenverlauf (Abb. 3) im ansteigenden Schenkel. 50 min nach Gabe der Versuchssubstanz weichen die Kurven erheblich voneinander ab, sodaß nach diesem Zeitpunkt möglicherweise unterschiedliche Wirkungen zutage treten. Die Hemmung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel zeigt aber auch hier deutlich faßbare Werte. Es ist aus früheren Untersuchungen bekannt, daß der Kurvenverlauf der Hemmung bzw. der Ausbreitung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel mehrphasisch abläuft, wobei allerdings zu späteren Zeitpunkten individuelle Unterschiede der Versuchstiere die statistische Sicherung häufig nicht mehr möglich machen. Bei den hier vorgetragenen Versuchsergebnissen ließ sich aber der erneut ansteigende Verlauf der Hemmungskurve der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel von 50 bis 150 min statistisch sichern. Möglicherweise spielt also doch eine geringe spezifische Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität eine Rolle, zumal die reine Farbstoffquaddel in diesem Bereich keine dem übrigen Versuchsverlauf entsprechenden Werte mehr zeigt.

Demnach ist auf Grund der hier mitgeteilten Versuchsergebnisse eine hyaluronidase-hemmende Wirkung zusätzlich zu einem allgemein permeabilitätshemmenden Effekt für die Prüfsbstanz Methylsergid wohl statistisch zu sichern, scheint aber nach den Erfahrungen der Methodik eine vollkommen untergeordnete Bedeutung zu haben.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach der Problemstellung galt es, durch obige Versuche die Wirkung des Serotoninantagonisten Methysergid auf die Hyaluronidase-Aktivität als einen der Effekte, die für eine antirheumatische Wirksamkeit von Bedeutung sind, zu überprüfen. Im Spreadingtest an weißen Ratten konnte bei einer Dosierung von 10 $\mu\text{g/kg}$ Tier s.c. keine eindeutige Antihyaluronidase-Wirkung neben einem deutlichen allgemein permeabilitätshemmenden Effekt erwiesen werden.

LITERATURHINWEISE

1. MATHIES, H. u. JANKOWSKI, A.:
Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
2. MATHIES, H., GLÜCK, A., PULANTZAS, J. u. SCHMIDT, D.:
Med. exp. 1, 64 (1959)
3. MATHIES, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
4. MATHIES, H., BIECHELE, I. u. HARTMANN, M.:
Ärzt. Forsch. 14, 160 (1960)
5. SCHOTZE, H.: Arzneimittelforsch. 12, 79 (1962)
6. MATHIES, H. u. v. WERTHER, G.:
Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
7. MATHIES, H.: Med. Wschr. 12, 685 (1958)
8. LUTZ, D.: Arzneimittelforsch. 10, 689 (1960)
9. MATHIES, H., ASCHTIANY, A.:
Med. Welt 19, 1070 (1960)
10. MATHIES, H. u. GAREISSEN, G.:
Med. Klinik 55, 190 (1960)
11. MATHIES, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
12. DOMENJOZ, R.: Archiv exp. Path. Pharmacol. 225, 14 (1955)
13. JUNG, A.: Praxis 49, 161 (1960)
14. MERIEL, P., RUFFIE, R., FOURNIE, A., AYROLLES, C. u. CUQ, P.:
Rev. Rhum. 27, 149 (1960)
15. SCHERBEL, A. L., u. HARRISON, J. W.:
Clin. Res. 6, 402 (1958)
16. FANCHAMPS, A., DOEPFNER, W., WEIDMANN, H. u. CERLETTI, A.:
Schweiz. med. Wschr. 90, 1040 (1960)

17. DOEPFNER, W., u. CERLETTI, A.:
Intern. Arch. of Allergy 12, 89 (1958)
18. CERLETTI, A.: Mediatori chimici, funzione nervosa e
circolo cerebrale, II Symposium, Settimana
Medica Fiorentina, Maggio 1960, s.27
19. EHGARTNER, J.: Dissert. i. Vorb.
20. MEDER, H.: Dissert. München 1961

Ich danke Herrn Professor Dr. W. SEITZ für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. H. MATHIES für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas.

Herrn Walter Joh. Ziegler bin ich für die Durchführung der statistischen Berechnungen dankbar.

LEBENS LAUF

Am 21.3.1939 wurde ich in Chemnitz geboren. 1945 trat ich in die 1. Klasse der Volksschule Forchheim/Ofr. ein. Ab 1949 besuchte ich die Oberrealschule in Icking/Obb., wo ich im Juli 1958 das Abitur ablegte. Mein Medizinstudium begann ich nach einem Semester Chemie an der Universität München im Sommersemester 1959. Im Herbst des gleichen Jahres legte ich dort meine naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, mein vorklinisches Studium be- schloß ich im Jahre 1960 mit dem Ärztlichen Vorexamen. Auch meine klinischen Studien betrieb ich an der Universität München und legte hier am 15.6.1964 mein Staatsexamen ab.

